

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

281

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André RAULT

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 1^{er} Septembre 1911. à Vire (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 9 JUIL. 1942..... 19 ..

SUR UN CAS
DE PORPHYRINURIE AIGUE
AVEC
HEMORRAGIE CEREBRO-MENINGÉE

Président : M. HARVIER, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942



I. — PROFESSEURS

LE DOYEN BAUDOUIN

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	Henri BENARD.
Pathologie expérimentale comparée	CHIRAY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	LENORMANT.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
BARIETY	Pathologie médicale.	méd.
BERNARD Etienne.	Pathologie médicale.	méd.
BESANÇON Justin.	Hydrologie.	
BONNET	Bactériologie	
BOULIN	Pathologie médicale.	méd.
BROUET	Pathologie médicale.	méd.
BULLIARD	Histologie.	
CACHERA	Pathologie médicale.	méd.
CORDIER	Anatomie.	
COSTE	Pathologie médicale.	méd.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	
DELARUE	Anatomie pathologique.	
DELAY	Pathologie médicale.	méd.
DESGREZ (H.)	Physique.	
DESOILLE	— Médecine légale.	
DIGONNET	Obstétrique.	
DOGNON	Physique.	
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
GALLIARD	Parasitologie.	
GARCIN	Pathologie médicale.	méd.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.	
DE GENNES	Pathologie médicale.	méd.

MM.		
HAGUENAU	Pathologie médicale.	méd.
LACOMME	Obstétrique.	
LANTUEJOUL	Obstétrique.	
LAVIER	— Parasitologie.	
LELONG	Pathologie médicale.	méd.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.	
LENEGRE	— Pathologie médicale.	méd.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
MARCHAL	Pathologie médicale.	méd.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
MOLLARET	Pathologie médicale.	méd.
MOUQUIN	Pathologie médicale.	méd.
PATEL	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
RENARD	Ophthalmologie.	
RICHET	Physiologie.	
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
SICARD	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
SOULIE	Pathologie médicale.	méd.
SUREAU	Obstétrique.	
TURPIN	Pathologie médicale.	méd.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.	chirurg.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	
GUENIOT	Obstétrique.	
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	chirurg.

MM.		
HUGUENIN	Anatomie Pathologique.	
LE LORIER	— Obstétrique.	
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.	
PIEDELIEVRE . .	Médecine légale.	
VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER .		d'ALLAINES .	
LAROCHE Guy		MOULONGUET .	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
M... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

Faible témoignage de mon affection.

A MES FRERES ET SŒURS

A LA MEMOIRE DES CAMARADES

DU 74° R. I. 1939-1940

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

Professeur de Clinique
de la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire le
grand honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'hommage de notre reconnais-
sance et de notre profond res-
pect.*

INTERNAT :

- 1937 MONSIEUR LE DOCTEUR ECALLE.
MONSIEUR LE DOCTEUR PAISSEAU.
1938 MONSIEUR LE DOCTEUR TREMOLLIÈRES.
MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN.
1939 MONSIEUR LE DOCTEUR LEVESQUE.
MONSIEUR LE DOCTEUR LEHELLE.
1941 MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY
(*in memoriam*).
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER.
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ MOUQUIN.

EXTERNAT :

- 1932 MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO.
1933 MONSIEUR LE DOCTEUR RIBADEAU-DUMAS.
1934 MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN.
1935 MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUILLE.
1936 MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY
(*in memoriam*).

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MESSIEURS LES DOCTEURS :

FROMENT, THEVENARD, CATINAT, PERROT,
LARGEAU, PLICHET

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS :

SOULIE, Médecin des Hôpitaux de Paris, F. RAULT,
DUFOUR, VAUQUELIN.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SUR UN CAS DE PORPHYRINURIE AIGUE AVEC HÉMORRAGIE CÉRÉBRO-MÉNINGÉE

La maladie que nous avons vue dans le service de clinique de l'hôpital Cochin, avec les Docteurs FROMENT et LARGEAU est intéressante à décrire, en raison de la rareté de cette entité clinique. On en connaît quatre cas dans la littérature française. Mais WALDENSTROM dans sa statistique en a observé cent cas.

Cette porphyrinurie aiguë posait un problème diagnostique difficile, qui n'a été élucidé que quatre jours après son hospitalisation et encore de façon incomplète, les circonstances actuelles ne nous ayant pas permis d'identifier complètement cette uroporphyrine, nous ignorons à quel type I ou III elle appartient.

Ce qui en fait l'intérêt majeur c'est la découverte à l'autopsie d'une hémorragie cérébro-méningée dans le lobe pariétal gauche.

Mais il reste à établir un rapport entre cet accident vasculaire et l'élimination importante d'uroporphyrinurie.

Nous rapporterons l'observation de cette malade

en premier lieu pour, dans un second chapitre, comparer avec les données classiques décrites par les auteurs suédois WALDENSTROM et de langue allemande VANNOTTI, SCHRENS et CARRIE et FISCHER.

OBSERVATION

Mademoiselle M..., institutrice de 33 ans, est hospitalisée au pavillon d'isolement à Cochinchine, le 17 août 1941 pour un état d'agitation avec délire bientôt suivi d'une crise d'épilepsie généralisée, qui cède après une injection de gardénal sodique 0,20 cgr.

Nous la voyons le 18 août 1941 le matin. C'est une jeune femme d'apparence robuste, plongée dans un coma vigile. Les crises convulsives ne se sont pas répétées depuis la veille.

L'examen neurologique montre, à ce stade, des signes très discrets de lésion en foyer.

Au point de vue pyramidal: si les membres supérieurs et inférieurs retombent aussi lourdement des deux côtés, si l'on ne constate ni paralysie faciale, ni déviation conjuguée de la tête et des yeux, par contre, les réflexes tendineux vifs des deux côtés aux membres supérieurs, sont aux membres inférieurs diminués du côté droit. De ce côté, le cutané plantaire est en extension, alors qu'à gauche, il est en flexion nette.

La sensibilité au tact et à la piqure permet de met-

tre en évidence une hypoesthésie prédominant à droite, où l'on n'obtient pas de réflexe de défense.

Les troubles sphinctériens sont importants: rétention d'urines nécessitant un sondage qui ramène des urines foncées. Constipation tenace depuis trois jours précisée par l'entourage. On ne note pas de raideur de la nuque, ni de signe de Kernig.

Par ailleurs, l'examen des autres organes ne révèle que peu de choses. La fièvre est à 38°, il n'y a pas de foyer pulmonaire. Le cœur est régulier, le pouls est à 64. La T. A.: 18-11. Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés. Il n'y a ni éruption cutanée, ni ganglions. L'abdomen n'est pas rétracté.

On note une métrorragie discrète, mais au T. V. un col fermé et un corps utérin de volume normal, font rejeter l'hypothèse d'un avortement provoqué.

Le volume urinaire est de p.300 cc Urines recueillies par sondage, de teinte foncée rouge noirâtre ne contiennent ni sucre, ni albumine. L'urée sanguine : 0,72. B. W. sanguin négatif.

ANTECEDENTS.

Devant ce coma d'apparence toxi-infectieux, l'interrogatoire de l'entourage précise le début.

Cette jeune femme bien portante habituellement a juillet. A cette date est apparu brutalement un synéte subitement arrêtée dans son travail depuis le 15

drome abdominal, avec douleur dans la fosse iliaque droite, vomissements, arrêt des matières et des gaz, si bien que son médecin a pensé à une occlusion intestinale.

Le 16 juillet s'est installé un état délirant avec agitation maniaque. (chants, berçait un paquet qu'elle prenait pour un enfant).

En dehors de cela peu d'épisodes pathologiques à noter. Pas de maladie infectieuse récente. Pas de néphrite ancienne. On ne retrouve aucun facteur toxique. Pas d'ingestion de barbituriques. On ne peut invoquer une carence quelconque. La malade menait, dans sa famille, une vie régulière, fatiguée seulement par une classe nombreuse.

Ses frères et sœurs bien portants, ses parents également. Le traitement symptomatique est continué: Gardénal sodique 0,20, lavement salé, solucamphre, sinapisation.

Le 19 juillet 1942. — Le coma persiste, plus profond. T° 39: les signes d'hémiplégie droite se précisent mais reste discrets à la face. Le cœur est rapide. La T.A.: 15-8.

La P. L. prudente ramène un liquide rosé dans les trois tubes T. I. 40. Pas de blocage. Par P. f. la T. s'élève à 55. Après centrifugation, liquide surnageant clair. A la culture pas de germe.

Le sang: N. G.: G. R.: 4.448.000; G. B.: 9.400 ;

Hémoglobine : 80 %; Poly neutro. : 85; Grands mono: 1,5; Moyen mono, lympho: 11,5; monocytes: 2.

T.S.: 3minutes.

T. C.: 10 minutes.

Caillot normal. Pas de signe du lacet.

L'examen oculaire (Docteur FAVORY): œdème net papillaire O. D. G. Pas de lésion de la rétine.

Les urines très foncées: 2.400 cc. ne contiennent ni sang ni pigments biliaires

Le 20 juillet 1942 : même coma. on ajoute du Cn Hg IV au traitement. Les urines 3000 cc. très foncées.

Le 21 juillet 1942 : Même tableau clinique. Une deuxième P. L. prudente montre L. C. R. rosé dans les trois tubes. T. I.: 20; P. J.: 44; P. T.: 10; Alle: 0,15.

Benjoin: 0.00. 0.00. 2.20. 0.000. 000

B. W. : négatif.

Après centrifugation, liquide surnageant xanthochromique 3,5 éléments par mm³. Prédominance de poly.

Pas de B. K. Culture stérile Pas de porphyrine dans le L. C. R.

Urines: le pigment urinaire est identifié. C'est une uro-porphyrine en quantité importante. Qui donne une fluorescence nette surtout dans les bandes d'absorption comprises entre 320-390 mfs.

Cliniquement, le coma persiste. La fièvre s'élève à 40° puis à 41°2 et la malade meurt le 22 juillet 1942 après deux crises convulsives sans qu'on ait eu le temps d'instituer un traitement par le Nicobion.

AUTOPSIE le 23 juillet 1942. — Le compte rendu A. P. est dû à l'obligeance du Docteur THIEBAUT que nous remercions ici.

Foie: 1 kg. 130 rouge dense, de consistance molle.

Rate: 120 gr. d'aspect normal.

Reins: 0,200, prélevés.

Intestins normaux.

Appareil génital: normal.

Le cœur: normal.

Le poumon droit :Présente au lobe inférieur des aspects d'infarctissement dans sa moitié antéro-externe.

Le poumon gauche: Lobe inférieur: Infarctus en masse.

Encéphale: L. C. R. hémorragique. Dans le lobe pariétal gauche, près de la scissure de Rolando, 2 lésions de la taille d'une pièce de 0 fr. 50 prélevées en masse (cf. photo).

Cerveau dur, œdédié. Petits vaisseaux anormalement visibles, surtout dans l'hémisphère gauche, où l'on observe dans les régions frontales et pariétales des placards ecchymotiques.

A l'ouverture du cerveau. Caillot sanguin qui:

En dedans: reste à 1 cm. de la scissure interhémisphérique.

En dehors: reste à 2 cm. de la surface du cerveau.

En haut: se prolonge jusque dans l'espace sous-arachnoïdien.

En bas: atteint le corps calleux sur son bord gauche.

En avant: reste à 2 cm. du pôle frontal.

En arrière: atteint le plan frontal passant par la région chiasmatique.

La corne occipitale du ventricule gauche est dilatée.

En résumé: grosse hémorragie cérébro-méningée.

Examen histologique:

Foie: Hpatite dégénérative, à prédominance centrolobulaire à type d'hépatite graisseuse

Rate: stase sanguine dans la pulpe rouge. Avec quelques hémorragies et pigments. Réticulo fibrose diffuse des cordons. Hyaliuisation des artères de la pulpe blanche.

Rein, Surrénale, Hypophyse, Pancréas: R. A. S.

Poumon: Congestion et hémorragie. Différenciation chromophile très accusée.

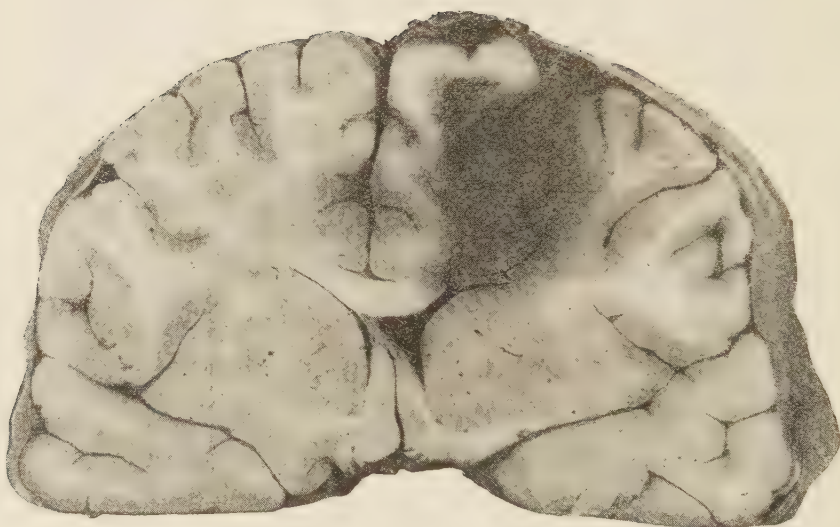
Cerveau: Prélèvement de la base et de la convexité du cerveau: Etat congestif des vaisseaux, tant des superficiels que des profonds.

Par contre, on ne trouve pas de lésions d'artérite, ni de périartérite noueuse cérébrale.

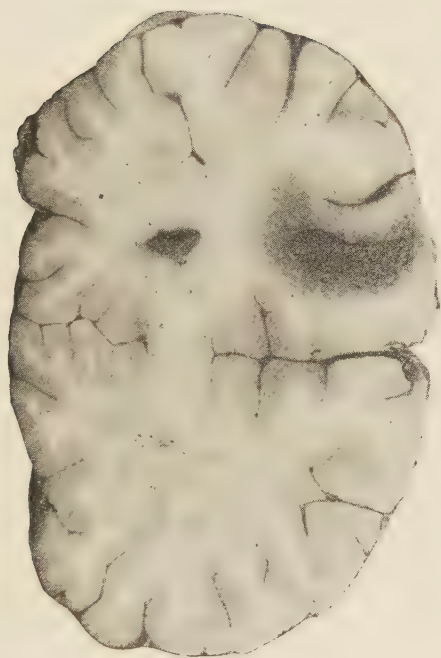
Il s'agit donc d'une porphyrinurie aiguë typique, ayant présenté le début classique d'une forme abdominale et nerveuse. Si la symptomatologie abdominale s'explique difficilement, par contre, l'autopsie, en révélant une hémorragie cérébro-méningée, explique la profondeur et la gravité de ce coma.

L'examen des urines montre l'existence d'une uroporphyrine éliminée en quantité très-abondante, sans qu'on ait pu encore déterminer quel type chimique I ou III est en cause.

Nous avons poussé l'enquête étiologique. WALDENSTROM dans sa statistique de 103 cas insiste sur la répartition géographique de la maladie le plus souvent localisée dans les vallées de la Suède du Nord. Touchant les habitants sédentaires originaires depuis plusieurs générations de la même région, alors qu'elle respecte les population récemment émigrées dans ces régions. De la fréquence relative dans les petits pays : Suède, Suisse il a supposé qu'on pourrait incriminer une consanguinité. La porphyrinurie atteignant plusieurs membres d'une même famille au cours de générations successives. La transmission du père aux descendants se rencontre aussi bien que la transmission de la mère aux enfants.



Le foyer hémorragique explique l'hémorragie méningée discrète et l'hypertension du L. C. R.



Mais notre enquête est restée vaine. Des cinq frères et sœurs de la malade un seul décès à l'âge de dix-huit-mois de rougeole. Nombreux enfants b. p. Seule la dernière sœur âgée de 23 ans, présente une pigmentation foncée de la peau, qui a frappé la famille, elle-même de type nettement nordique chez tous ses membres.

Jamais on ne retrouve de sensibilité à la lumière. Jamais de migraines. Jamais même de crises hépatiques avec urines foncées.

La mère est bien portante et Bretonne d'origine, ses parents sont décédés l'un accidentellement, l'autre des suites de couches à sa cinquième grossesse. Le père actuellement bien portant, est originaire de Dunkerque. Ses parents sont morts à un âge avancé

On ne retrouve aucune consanguinité dans les deux générations. L'enquête reste muette, ainsi en ce qui concerne l'existence d'une P. latente chez l'un des membres de la famille. Pas d'ascendants scandinaves non plus.

Les seuls faits positifs restent donc le tableau clinique et évolutif, l'élimination importante de porphyrinurie — et la constatation nécropsique de lésions cérébrales et hépatiques.

CONSTITUTION DES PORPHYRINES

Rappelons brièvement la constitution des porphyrines et les hypothèses concernant leur mode de formation physiologique et pathologique. Ce sont des dérivés tétra-pyrroliques dans lesquels les noyaux pyrrole sont unis les uns aux autres par des groupements méthènes: — CH =. L'édifice élémentaire ne comportant aucune chaîne latérale a reçu de FISCHER le nom de porphyrine.

Dans l'hémoglobine, le groupement tétra-pyrrolique fixe du fer et est lié à un protide, la globine. L'hémoglobine soumise à une hydrolyse acide libère sa fraction prosthétique l'hème. L'hème, s'il perd son fer donne naissance à une porphyrine. Au cours de la désintégration physiologique de l'hémoglobine, LEMBERG a montré, après de nombreuses expériences, que de l'hémoglobine à la bilirubine une série de transformations se produisaient avec un certain nombre d'étapes intermédiaires (hémochromogène, verde hémochromogène, biliverdine). Au cours de ces transformations in-

terviennent divers phénomènes d'oxydation et de réduction aux cours desquels non seulement le fer est éliminé mais encore le noyau tétra-pyrolique s'ouvre en α avec remplacement d'un groupe méthénique par un double oxydrile donnant en fin de compte la chaîne linéaire de la « biline ». D'autre part, si nous envisageons non plus la destruction du noyau tétra-pyrolique mais sa formation, la question reste encore très obscure; on a tout lieu de penser cependant que les matières premières de cette synthèse sont puisées dans les produits normaux du métabolisme des protides avec formation d'abord de la porphyrine puis fixation de fer.

Les porphyrines isolées des tissus, humeurs et excréta des différents animaux ne sont pas toutes identiques, elles diffèrent d'une part, par la nature des chaînes linéaires plus ou moins nombreuses et plus ou moins longues qui sont fixées sur les noyaux pyrôles et d'autre part, par les variations de position de ces chaînes, ces variations donnant lieu à l'existence de stéréo-isomères.

Dans le tableau nous avons réuni les formules représentatives de quelques-unes des porphyrines extraites de l'urine humaine. On voit que l'on a donné des noms différents suivant la nature des chaînes carbonées et que l'isomérisie optique a été marquée par la classification de ces corps en corps du type 1 ou du type 3, ces deux types étant ceux que l'on rencontre au cours des recherches de physio-pathologie humaine.

Cette isomérisie optique présente un intérêt tout particulier, en effet, les auteurs sont d'accord pour admettre que la transformation d'une porphyrine du type 1 en porphyrine du type 3 est impossible. D'autre part, l'hème appartient au type 3, dès lors, on conçoit que l'on doive évoquer un processus de formation entièrement différent suivant que la porphyrine rencontrée est du type 1 ou du type 3. Si elle est du type 3, on peut admettre qu'elle se forme au cours de la dégradation de l'hémoglobine et qu'elle résulte d'une violation de ce processus, on la trouve d'ailleurs souvent au cours des affections hépatiques et ce sont des corps de ce type que l'on avait mis depuis longtemps en évidence au niveau des extravasats sanguins concurremment avec l'hématoidine; il ne s'ensuit pas que les porphyrines du type 3 ne puissent être le témoin d'une déficience dans la synthèse de l'hémoglobine, dans ce cas, pour des raisons qui restent à élucider, il faudrait incriminer seulement une impossibilité de fixation de la molécule ferrique.

Lorsqu'on trouve une porphyrine du type 1 on ne saurait en aucune façon lui reconnaître pour origine l'hémoglobine et dans ce cas on attribue toujours son origine à des phénomènes troublant la synthèse du pigment sanguin.

FINK a d'ailleurs montré, fait important, que la porphyrine toujours présente en petites quantités dans l'urine normale, est de la coproporphyrine-1.

Le mécanisme conduisant à la synthèse des porphyrines du type 3 n'est donc pas absolument spécifique à l'état physiologique. Il peut être troublé par des déficiences du métabolisme, par des intoxications (sulfonal) et par des causes qui nous sont encore inconnues. En général, les auteurs pensent qu'une augmentation considérable de l'activité de l'hématopoïèse peut très bien accroître la formation de porphyrine-1. Quoi qu'il ne soit pas évident que, au cours de l'évolution animale, il y ait un ordre chronologique entre la formation de porphyrine et celle de l'hématine H. FISCHER a basé sur l'existence de ce fait une théorie de la formation héréditaire des porphyrines.

Si la recherche et le dosage des porphyrines sont des opérations qui sont aujourd'hui devenues classiques, la différenciation et l'isolement des différentes porphyrines et de leurs isomères restent un travail délicat, cette différenciation est basée sur les variations des courbes de fluorescence de ces divers corps en fonction des changements dans la réaction du milieu : la fluorescence d'une porphyrine étant minimum à son point isoélectrique. Par contre, les différentes solubilités, notamment dans l'éther, permettent certaines distinctions, c'est ainsi que nous avons retrouvé chez le malade étudié des caractéristiques qui avaient été déjà notées par WOLDESTROEM, notamment l'insolubilité de la porphyrine urinaire dans l'éther qui nous permet de la désigner comme étant une uro-porphyrine.

Les porphyrines qui appartiennent à ce groupe ne sont ni des tétraméthyl-tétraméthylmalonique porphyrine ni des tétraméthyl tétrasuccinique porphyrines comme on l'avait d'abord supposé. FISCHER et ZISCHLER ont fait la synthèse de ces corps qui se sont montrés être tout à fait différents des uro-porphyrines. Les huit chaînes latérales carboxylées des uro-porphyrines sont probablement constituées par quatre acides acétiques et quatre propioniques (FISCHER et HOFMANN). On a déterminé d'une façon aussi précise qu'on l'avait fait pour la coproporphyrine, la position des différentes chaînes dans le type 1 et dans le type 3.

WALDENSTROEM, MERTENS, HOESCH et CARIE ont isolé l'uro-porphyrine 3 de l'urine des malades présentant une porphyrine aiguë. FISCHER et HOFMANN l'ont trouvée associée à une plus grande quantité d'uro-porphyrine-1 dans l'urine de malades atteints de porphyrine chronique et FOURIE et REMINGTON dans celles du bétail atteint d'une affection héréditaire se rapprochant beaucoup de la porphyrie chronique de l'homme.

ORIGINE

Elles apparaissent soit par défaut de synthèse de l'hémoglobine, soit par anomalie de dégradation dans l'organisme.

L'oxyhémoglobine est une protéine conjuguée, une

chromoprotéine. Par hydrolyse ménagée, elle donne de la globuline et un noyau prosthétique coloré l'hématine. Cette hématine contient un noyau porphyrinique qui sert de support au fer.

Le métabolisme normal de l'hémoglobine ne donne pas lieu à l'élimination de porphyrine dans les urines. Les étapes de cette dégradation du pigment sanguin sont la bilirubine et l'urobiline par l'ouverture de la chaîne porphyrrique résultant de la démartialisation de l'hématine. Les travaux de LEMBERG précisent les étapes intermédiaires de ce métabolisme.

Par quel processus pathologique l'hémoglobine au lieu d'aboutir à la bilirubine donne-t-elle naissance à des porphyrines ?

Par dégradation.

L'ouverture de la chaîne porphyrrique ne se produit plus, le départ de la globuline et du fer libère la protoporphyrine.

D'une manière générale, la dégradation abondante d'hémoglobine suivant les expériences de THOMAS, ne donne pas lieu à l'excrétion de porphyrines lorsque le foie est normal. Il est nécessaire de provoquer une altération préalable de la cellule hépatique pour modifier le métabolisme de l'hémoglobine dans le sens d'une porphyrinurie.

Deux types de porphyrine intéressent le patholo-

giste. Les porphyrines de type I et celles du type III.

La protoporphyrine du type III est représentée par la formule cf. tableau

elle aurait été trouvée dans les ganglions lymphatiques des leucémiques, et au cours de l'intoxication saturnine.

L'uroporphyrine du type III a la formule suivante: Elle semble provenir d'une dégradation puisque DUESBERG l'a rencontrée dans des états d'urémie avec hyperactivité des organes hémato-poïtiques. L'ouverture de la chaîne ne se produisant plus; c'est ce qui a lieu dans certains cas d'insuffisance hépatique, dans l'atrophie jaune et le carcinome.

A côté de ces porphyrines du type III on rencontre des porphyrines du type I. Copro et uroporphyrines dont les formules sont les suivantes:

En comparant les formules des types I et III on voit qu'il s'agit de stéréoisomères.

Chimiquement, la coproporphyrine du type I ne peut dériver par transformation de coproporphyrine du type III qui est la *protoporphyrine de l'hémoglobine normale*. Pour FISCHER les porphyrines de type I ne proviennent donc pas d'une dégradation, mais semblent dues à un vice partiel de synthèse car il y a toujours production de protoporphyrine qui donnera de l'hémoglobine normale.

Les porphyrines du type I ont été trouvée dans la

moelle osseuse, le foie de fœtus, les porphyrinuries congénitales ou aiguës.

Il s'agirait donc, d'après ces auteurs, d'une persistance des fonction fœtales.

Les organes hémato-poïétiques synthétisent une porphyrine de type isomérique différent de celui du radical prosthétique de l'hémoglobine. Cette porphyrine du type I ne peut donc pas se combiner au fer pour donner l'hématine. Elle s'accumule dans l'organisme et est également éliminée après avoir subi une carboxylation aux termes de laquelle apparaît la copro et uroporphyrine du type I. C'est pour THOMAS le mode de formation le plus fréquent dans les porphyries congénitales, aiguës ou toxiques.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DES PORPHYRINES A L'ETAT LIBRE

L'action photosensibilisatrice que possèdent les porphyrines à l'état libre vis-à-vis des organismes vivants est une de leur caractéristiques principales. Cette action porte principalement sur les ferments respiratoires de la cellule qui sont vite détruits.

FABRE et SIMONNET ont étudié l'action photosensibilisante de l'hémato-porphyrine vis-à-vis des globules rouges. Celle-ci paraît intervenir proportionnellement à sa masse, dans la vitesse du phénomène de l'hé-

molyse, et les radiations les plus actives sont celles qui franchissent l'écran jaune de Wratten correspondant à la région de 577 à 579 mp. ainsi que les radiations violettes.

Stimulation de l'hématopoïèse.

HUNERFELD chez des rats anémiés par saignée, et recevant une alimentation riche en porphyrine on observe: 1°) une synthèse rapide de la porphyrine de la glande de Harder; 2°) un retour rapide de la concentration normale en hémoglobine dans le sang. Les animaux témoins, sans porphyrines dans leur régime, se rétablissent moins vite.

Action sur la musculature intestinale.

REITLINGER et KLUE ont étudié l'action des porphyrines sur des fragments isolés d'intestins. Ils provoquent ainsi des fortes contractions non calmées par l'atropine.

Action sur la calcification.

Les porphyrines naturelles se fixent sur certains tissus et principalement sur le tissu osseux. Van LEERSUNG a cru montrer l'influence favorable de la porphyrine dans le rachitisme du rat. Mais les résultats sont peu concluants du fait de la possibilité de guérison spontanée.

Action dans les dépressions nerveuses.

Pour HUNERFELD cette stimulation serait due

aux radiations lumineuses, renforcées par l'action photo-sensibilisatrice faible des petites doses de porphyrine.

Pour clore ce rapide exposé nous donnons deux techniques qui, si elles ne peuvent fournir qu'une indication vague sur le taux des porphyrines dans l'urine, sont remarquables par leur simplicité et peuvent rendre service dans les syndromes pathologiques ou l'élimination urinaire est très importante.

Pour la détermination de la quantité et de la qualité il faut avoir recours à la spectrographie et à la photospectrométrie.

Technique de Fischer.

L'urine est rouge acajou. Prendre des urines de vingt-quatre heures. Acidifier par l'acide acétique. Epuiser par 80 à 100 cc. d'éther en plusieurs fois. Les porphyrines sont alors entraînées par ClH à 5 %. La solution chlorhydrique est fluorescente à la lumière de Wood et de façon proportionnelle à la quantité de porphyrines.

Technique chromatographique de Waldenström.

On retient en milieu acétique les porphyrines sur l'alumine active. Lavage acétique. Eluer par l'ammoniaque dilué. On obtient ainsi la totalité des porphyrines à un état de pureté très satisfaisant ce qui permet une étude spectrographique.

CLASSIFICATION DES PORPHYRINURIES.

GUNTHER a proposé la classification suivante:

1°) *Le porphyrisme* c'est un « tempérament ». Individus de constitution nerveuse, sujets à l'insomnie, hyperexcitables et chez qui existe une tendance à la pigmentation cutanée. On constate une élimination durable ou intermittente d'hématoporphyrine par les urines et les fèces. Ce tempérament servirait de base au développement des autres formes cliniques.

2°) *L'hématoporphyririe congénitale* ou maladie de Gunther. Dans la première enfance, manifestations cutanées, évoluant par poussées estivales mais sans aucun signe abdominal ou nerveux elle peut s'accompagner de mutilations du nez, des oreilles, des doigts.

3°) *L'hématoporphyririe chronique* voisine de la précédente, apparaît dans la deuxième enfance ou chez l'adulte, sous forme d'éruption douloureuse provoquée par la lumière et souvent précédée de troubles intestinaux. C'est en somme une hématoporphyririe congénitale, tardivement révélée.

4°) *Les porphyries aiguës* qui groupent les P. toxiques ou infectieuses et la porphyrie aiguë idiopathiques. Cette dernière se manifeste par des symptômes abdominaux et nerveux que nous verrons plus loin à l'exclusion de symptômes cutanés. Elle est grave 80 à 90 % de mort.

Cette classification est clinique, et ne tient aucun compte des types de porphyrines éliminés. Elle rapproche des faits très dissemblables comme la P aiguë idiopathique et les porphyrinuries symptomatiques.

La classification de MICHELI insiste moins sur la notion de terrain. Il distingue des

Porphyries toxiques ou symptomatiques.

La porphyrie se rencontre au cours d'un grand nombre d'infections (pneumonie, grippe, typhoïde, paludisme).

Au cours d'intoxication: saturnisme, sulfonal et dérivés voisins, le benzol, l'acétylamide.

Porphyrine des anémies toxiques, dans certaines érythrémies.

Porphyrines des maladies du foie (cirrhose, ictère, cholecystite) dans les hémorragies intestinales des cancéreux, dans les carences telles que la pellagre et le sprue.

Porphyries idiopathiques ou primitives.

Maladie assez rare quatre cas publiés en France. Observation princeps de COURCOUX-LHERMITTE, BOULIN, GARCIN NEPVEU, ORTOLAN BOULIN Justin BESANÇON et GEFFROY.

Par contre, maladie plus fréquente en Suède où WALDENSTROM rapporte 106 cas, en Allemagne où les travaux de FISCHER, SCHREUS et CARRIE, GROTEPASS.

THIELE KAMMERER. En Suisse VANNOTI rapporte une cinquantaine de cas.

Affection rencontrée surtout chez la femme entre 20 et 40 ans. Un facteur héréditaire et familial est retrouvé souvent mais il demande une enquête serrée, portant sur plusieurs générations.

Maladie mortelle le plus souvent 93 % de mortalité dans la statistique de WALDENSTROM.

CLINIQUE

Au point de vue clinique on assiste à des manifestations abdominales nerveuses et cutanées.

MANIFESTATIONS ABDOMINALES

Début brutal par des douleursintenses à type de colique, siégeant dans le ventre soit localisées soit diffuses, soit continues, soit intermittentes. Elles s'accompagnent de vomissements alimentaires puis bilieux.

L'arrêt des selles et des gaz est absolu. Le ventre parfois météorisé, parfois rétracté est souple, parfois on sent la corde colique spasmée. La possibilité d'une fièvre légère. L'oligurie. Les urines rares et foncées. Un état d'abattement qui alterne parfois avec des crises d'agitations motivées par les douleurs. Tous ces symptômes expliquent les fréquentes erreurs de diagnostic et les interventions pratiquées à tort pour appendicite, péritonite, occlusion. Souvent on croit à une colique néphrétique ou hépatique.

A la radio on verrait une succession de zones spas-

mées et de zones dilatées. Mais le tableau n'est pas toujours aussi aigu.

On conclut à un dyspepsie hyposthenique du fait des douleurs d'estomac, de digestions lentes avec *constipation tenace*.

Dans d'autres cas du subictère, des crises de céphalées, de migraines, d'apparition et de disparition subite font penser à une cholécystite. Dans d'autres cas, l'importance de l'insomnie de l'irritabilité nerveuse fait conclure à une névrose, à un trouble végétatif.

Cette constipation tenace est parfois absente on a signalé de la diarrhée parfois du melaena.

Ces crises peuvent rapidement se terminer par la mort en 7-8 jours, 1 mois, mais elles peuvent se reproduire à intervalles de plus en plus rapprochés.

MANIFESTATIONS NERVEUSES

Elles sont d'ordres organiques et psychiques.

Elle peut simuler les maladies les plus diverses :

Tableau de polyomyélite, avec fièvre, paralysies prédominant à la racine des membres. Soit un tableau d'encéphalite, avec myoclonie paralysies oculaires. Insomnie amblyopie, amaurose transitoire.

Soit un tableau de polynévrites tantôt fixée tantôt à marche ascendante, réalisant un syndrome de Landry avec mort au milieu de phénomènes bulbaires, —

comme dans l'observation de COURCOUX et LHERMITTE.

Dans un cas rapporté par BOULIN et ses collaborateurs, il existait un syndrome cérébelleux du côté droit.

Parfois c'est une paraplégie ou une hémip légie avec ou sans coma. Parfois est réalisé un syndrome de Korsakoff typique. Tantôt aussi c'est une crise d'épilepsie. Une cécité brutale.

Dans les formes psychiques pures tantôt c'est le tableau d'une dépression mélancolique avec anxiété, insomnie.

Parfois c'est une agitation maniaque avec délire continu.

Parfois ces malades ne sont pas pris au sérieux, on conclut hâtivement au diagnostic d'hystérie.

Ces formes restent pures ou associées à des symptômes abdominaux. On comprend l'intérêt de faire un examen complet des urines.

LES SYMPTOMES SANGUINS sont très discrets. En général on ne constate pas d'anémie, parfois même une légère polyglobulie. Souvent une légère leucocytose. Les symptômes particuliers d'hémolyse manquent toujours. La résistance globulaire est normale. Il semble donc que le mécanisme par désintégration de l'hémoglobine soit à rejeter.

LES SYMPTOMES CARDIO-VASCULAIRES.

On constate souvent une tachycardie à 120-160.

Elle serait pour GUNTHER un signe de dystonie neuro-végétative. En fait on n'a jamais étudié l'action des médicaments tels que l'atropine sur elle. Des examens électro-cardiographiques ont montré dans certains cas une tachycardie sinusale.

Dans certains cas on note une hypertension artérielle qui s'élève parfois jusqu'à 20-10. Souvent cette hypertension variable s'accompagne de troubles dus au spasme des artères cérébrales. On doit y songer en présence de céphalée, avec vomissements et pertes de connaissance suivie quelquefois d'une cécité temporaire.

Enfin, il a été signalé des hémorragies viscérales variées. CALVERT rapporte un cas avec hématomèse. SNAFFAR, WALDENSTROM, ASCOLI signalent des hémorragies intestinales et du mésentère. Dans le cas 100 de la statistique de WALDENSTROM la malade qui avait présenté une cécité subite dans les jours précédents, avait fait une hémorragie du lobe occipital.

L'observation que nous rapportons présente une hémorragie cérébrale du lobe pariétal gauche.

ERLANDSONU et LUNDQUIST ont rapporté le cas d'une malade, de famille porphyrique, qui présentait en même temps qu'une porphyrinurie une périartérite noueuse et WALDENSTROM a trouvé dans deux cas une pareille association.

Il est donc certain que des troubles vasculaires existent au cours de la porphyrinurie. Certains auteurs

ont voulu expliquer tous les symptômes par ce mécanisme. On comprend mal dans ce cas qu'un trouble de vascularisation des troncs nerveux ou des fibres radiculaires touchent électivement les faisceaux moteurs, en respectant le plus souvent les fibres sensibles. Par contre, on comprend mieux les troubles fonctionnels tels qu'amaurose subite due à un spasme ou à une rupture vasculaire.

TROUBLES DE LA FONCTION RENALE ET HEPATIQUE

Pour MELKERSON il existerait des signes de néphrites, albuminurie, hypertension, oligurie, azotémie. ROTH admet l'existence d'une urémie avec hypochlorémie. Ces symptômes n'ont pas été retrouvés par WALDENSTROM. Dans notre observation il n'y a aucun signe clinique et histologique de néphrite.

Plus importants sont les troubles de la fonction hépatique. On sait que dans les Porphyrinuries secondaires, qu'elles soient toxiques ou infectieuses on retrouve des lésions importantes au niveau du foie.

Expérimentalement, SUNER, en 1903, a montré que la pulpe hépatique est capable de détruire les porphyrines. Un chien normal détruit la porphyrine qu'on lui injecte, tandis qu'un animal intoxiqué par le phosphore la rejette intacte. Par contre, pour SCHRENS et CARRIE, le foie ne peut pas détruire l'uroporphyrine

En clinique, il y a un rapport étroit entre la copro-

porphyrinurie et les lésions hépatiques. On l'observe dans les différentes affections hépatiques. Cancer du foie, ictère catarrhal, cirrhose hépatique. Souvent l'on constate une urobilinurie associée à la porphyrinurie. Souvent aussi on note un ictère léger. L'épreuve de la galactosurie alimentaire est le témoin de cette insuffisance hépatique manifeste. On a signalé des variations dans le taux du cholestérol sanguin. WALDENSTROM a recherché le taux de la bilirubinémie par la méthode de Hymans van den Bergh, dans deux cas elle était augmentée .

LES SIGNES CUTANES

Alors qu'ils sont la règle dans la rare forme de porphyrie congénitale, où l'on observe dès l'enfance une photo-sensibilité avec poussées éruptives constituées par des bulles siégeant sur les parties découvertes, mains, visage, bulles qui s'ulcèrent et qui peuvent aboutir à de grosses mutilations; photosensibilité caractéristique dans l'expérience personnelle de HEYER BETZ par contre, dans la P. aiguë, les signes cutanés jouent un rôle très secondaire.

Cependant WALDENSTROM cite le cas de URBACH et BLOCH. Malade de 40 ans ayant présenté des poussées récidivantes d'hydroa estival qui, par la suite, présenta un syndrome abdominal avec douleurs d'estomac. Ses

urines foncées contenaient de l'uroporphyrine III et aussi de l'urobiline.

FISCHER chez un malade de GOTTON qui présentait un hydroa et des symptômes abdominaux retrouve dans les urines de la coproporphyrine III.

ROCHE signale la coexistence d'hydroa avec uroporphyrine III.

A côté de symptômes cutanés ulcéreux, on a décrit au cours des porphyrinuries aiguës des pigmentations anormales, ressemblant à du chloasma. Le premier cas a été décrit par MULLER en 1894, au cours d'une P. sulfonalcique. Cette pigmentation cutanée n'est pas surprenante. On sait depuis les travaux de EPPINGER, ZEINCK et WALLECH que le cycle pyrrol prend part à la naissance des pigments.

« L'observation apprend qu'un véritable trouble de pigmentation héréditaire peut survenir chez des membres normaux d'une famille de porphyriques ».

Dans notre observation, la dernière sœur de la malade présentait une pigmentation foncée de la peau anormale et qui avait frappé la famille elle-même, composée de types blonds aux yeux bleus et au teint clair.

Il semble qu'il y ait un rapport entre cette pigmentation et l'élimination urinaire de porphyrine, identique à celle qui existe au cours des mélanosarcomes avec mélanurie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A l'autopsie des porphyriques on trouve suivant EDDHAL des altérations hépatiques, cirrhotiques et dans quelques cas des dépôts d'hémosidérine. Pour ce même auteur on trouverait au niveau du rein des altérations des tubes contournés, avec amas leucocytaires interstitiels, témoins d'une néphrite. Il rapporte ainsi que WALDENSTROM des cas de thromboses rénales et d'autres viscères.

Pour ce dernier auteur, l'importance des troubles vasculaires est le fait marquant. Il reproduit la photographie de l'hémorragie occipitale de son cas 100. Il explique la symptomatologie nerveuse et même abdominale par les troubles vasculaires. Un porphyrique opéré à tort pour ulcus de l'estomac présentait un spasme intestinal avec sur le duodénum des taches d'ischémie.

Pour cette raison, il insiste sur la coexistence de périartérite noueuse.

Dans notre observation, en plus de l'hémorragie cérébrale on trouve des congestions et hémorragies au niveau de la rate et des poumons. Une hépatite graisseuse.

LE PRONOSTIC

Est en général très grave. Mortalité de 92 % dans la statistique de WALDENSTROM. On comprend que le traitement reste illusoire. On s'efforcera d'éviter l'emploi des barbituriques, étant donné l'existence de porphyries sulfonales. Certains auteurs proposent les diurétiques, sérum sucré associé à l'insuline, aux extraits hépatiques. Ceci ne paraît pas très important puisqu'on n'a jamais rencontré d'œdèmes au cours de cette *maladie*. Ce que l'on sait des régimes d'après les travaux de THOMAS, n'explique pas la faveur des injections sucrées puisque des trois régimes avec prédominance glucidique, protidique et lipidique, le premier est celui qui accroît le plus la porphyrine chez l'animal, le dernier étant le moins toxique.

BOULIN et GEFROY ont eu un résultat heureux en employant le Nicobion. Nous n'avons pas eu le temps de l'instituer chez notre malade.

CONCLUSIONS

Les symptômes nerveux présentés par cette malade sont en relation avec une lésion organique foyer d'hémorragie cérébro-méningée. Jusqu'alors, on avait plutôt l'occasion de voir au cours de la porphyrie aiguë des syndromes neurologiques de type polynévritiques. Ces polynévrites affectent souvent une évolution extensive avec mort dans un syndrome de Landry, comme en fait foi la communication de COURCOUX et LHERMITTE. On sait que ces polynévrites s'accompagnent d'un syndrome psychique souvent à type de syndrome de Korsakoff. La constance des lésions hépatiques retrouvées à l'autopsie des porphyriques aigus explique l'analogie avec les vrais syndromes de Korsakoff dus à une cirrhose alcoolique.

Nous nous excusons de n'avoir pu produire un examen histologique de la moelle. Cette lésion vasculaire cérébrale est une rareté puisque on connaît un seul cas de porphyrie aiguë avec hémorragie dans le lobe occipital (cas 100 de WALDENSTROM).

On se souvient aussi que dans une observation de

BOULIN il y avait un syndrome cérébelleux du côté droit dû lui aussi, peut-être, à une lésion vasculaire.

C'est ici qu'on rejoint la notion des troubles vasculaires dans la porphyrie aiguë, troubles responsables des hémorragies digestives, des thromboses mésentériques, et des signes de périartérite noueuse.

L'intérêt réside encore dans l'abondance de l'élimination urinaire de cette uroporphyrine dont nous préciserons la nature chimique exacte dans un prochain travail.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
HARVIER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

BOULIN, NEPVEUX, ORLOLAN. — P. M., 8 décembre 1937.

BOULIN, BESANÇON (Justin), NEPVEUX, GEFFROY. — S. M. H., 17 mars 1939. La Médecine, juillet 1939.

BRASSEUR. — Thèse Paris, 1938. Les Porphyrinuries.

COURCOUX, LHERMITTE, BOULANGER, RILLET. — P. M. 12. 39, La paralysie extenso progressive hémato-porphyrrique.

DEROT, RANGIE DE TRAVERSE. — Origine et constitution des porphyries. (Concours médical, 26 janvier 1941 et suite).

POLICARD. — C. R. Académie des Sciences, 1924, 179.

RANGIE DE TRAVERSE. — Rapport au Congrès de Vittel, 1939.

THOMAS (Jacques). — Contribution à l'étude des porphyrines en biologie et en pathologie. (Bulletin de la Société de chimie biologique, mai 1938 et suite).

FISCHER. — Neuere Methode der isolierung und der Nachweiss von Porphyrinurie. Abderhalen Hand-le der Biologischer Arbeits Melhosen Abt. I. T. II, p. 169, 1926. (Voir aussi la bibliographie qui y est mentionnée).

- CARRIE. — Die Porphyrine, Leipzig, 1936.
- ERLAUDSSON. — Acta Psych. et Neur., 6, 1931, 369.
- GROTEPOVSS. — Ztschr. f. physiol. Chem., 1932, p. 205.
- SCHRE'S et CARRIE. — Klin. Woch., 1934, p. 1670.
- VANNOTTI. — Porphyrine et Porphyrinkrankheiten. Berlin 1937.
- WALDENSTROM. — Studien uber Porphyrie. Stockholm, 1937.
-

